EL525020486US

MKM 7: A 61 K 38/17

СПОСОВ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООЕРАЗОВАНИЯ И КОМПЛЕКСНЫЙ ПРЕПАРАТ, СЕЛАДАЮЩИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ, ДЛЯ ОСУЩЕСТВЛІКНИЯ СПОСОВА.

Изобретение относится к области медицины. в частности к онкологии, и может быть использовано для химиотерапевтического лечения онкологических больных, страдакжих разными видами влоковчественных новообразований.

Известны способы лечения рака с помощью химиопрепаратов. По механизму действия химиопрепараты подравделяют на ашкилирувщие, антиметабодиты, ажкаловды, антибиотики, гормоны, иммуномодуляторы и некоторые другие. В процессе лечения равными химиопрепаратами выявлены их достоинства и недостатки.

Влагодаря сравнительно малым рабочим концентрациям вироко используются химиопрепараты, действующие на ДНК. Алкилирование живненно-необходимой молекулы ДНК приводит к невозможности правильного деления клеток и их последующей элиминации. Однако, алкилированию подвержена одновременно ДНК нормальных, нераковых клеток. Для свижения токсичности по отношению к нормальным клеткам при использовании таких препаратов дополнительно применяются способы их адресной доставки в раковые клетки с помощью специфических лигандов, например альфафетопротенна (АФП). АФП - это транспортный белок, способный доставить связанное с ним вещество в клетки, имеющие соответствующие рецепторы. Таких рецепторов особенно много на активно пролиферирующих раковых клетках.

Известен способ дечения первичного рака печени путем внутриартериального введения альфа-фетопротеина в количестве 2-20 мг, преимущественно 15 мг, с интервалом 7-12 дней пятикратно (Патент РФ N 2058153, кл. A 61 K 38/00, опубл. 20.04.96, Бол. N 11).

Иввестный способ предусматривает использование больших количеств АФП, отличается большой длительностью и ограниченным объемом использования, так как условиями отбора больных для лечения данным способом являются отсутствие желтухи и асцита, неоперабельность, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Известен способ дечения здокачественных новообразований путем внутривенного введения комплексного препарата, содержатего АФП и коньюгат эстрон-доксорубиция (Патент РФ N 2026688, кд. А 61 К 38/00, опубл. 20.01.95, Бол. N 2). Для приготовления комплексного препарата используют не чистый АФП, а абортивный материал, который после грубой очистки концентрируют до содержания АФП 100 мкг/мл и стерилизуют. Затем подвергают коньюгации противоопухолевый антибиотик-доксорубицин с лигандом-эстроном в эквимолярном соотношении. Непосредственно за 1-2 часа до внутривенного введения концентрат АФП в количестве 100 мл и 20 мг коньюгата смешивают и получают одну дозу препарата для одной инъекции (равовая доза АФП составляет 10 мг). Общий курс лечения составляет 6 инъекций (3 раза через день с интервалом в одну неделю).

Недостатком известного способа является использование высоких дов АФП, а недостатком известного комплексного препарата является трудоемкая процедура получения тройного комплекса АФП-встрон-доксорубицин и невовможность храяения данного препарата более 2-х часов.

Наиболее ближайшим к заявляемому способу- прототипом, яв-

ляется способ лечения первичного рака печени, включающий введение в печеночную артерию препарата доксорубицина, растворенного в липиодол ультрафлуиде, при этом в качестве препарата
доксорубицина используют доксорубицин-эстрон, растворенный в
96% этиловом спирте при 70-76°С в дозе 20-60 мг на 10-15 мл
липиодол ультрофлуида. Предварительно, за 20 минут, в печеночную артерию вводят АФП в дозе 2-10 мг в 12-15 мл физраствора,
причем повторное лечение проводят через 3-4 недели (Патент РФ
N 2065307, кл. А 61 К 38/17, опубл. 20.08.96, Бюл. N 23).

Недостатками известного способа являются:

- трудоемкость способа, связанная с раздельным введением АФП и комплекса доксорубицин-эстрон;
- использование высоких концентраций химиопрепаратов (АФП-2-10 мг, комплекс доксорубицин-эстрон-20-60 мг), что может привести к побочным токсическим реакциям;
 - высокая стоимость лечения.

Наиболее ближайшим к ваявляемому комплексному препарату-прототипом, является набор для лечения первичного рака печени, включающий доксорубицин-эстрон в количестве 20-60 мг в пувырьках вместимостью 15 мл, липиодол ультрафлуид в двух ампулах по 10 мл, АФП в количестве 2-10 мг в пувырьках вместимостью 10 мл, физраствор объемом 15 мл в ампуле и 96%-этиловый спирт объемом 5 мл в ампуле (Патент РФ N 2065307, кл. А 61 К 38/17, опубл. 20.08.96, бюл. N 23).

Недостатками известного набора являются:

- трудоемкость и длительность получения стерильного комплекса доксорубицин-эстрон и трудоемкость приготовления рабочего раствора данного препарата: его растворяют в 0,5-1,5 мл 96 и этилового спирта при нагревавии до 70-76°С, полученный раст-

вор переводят в 10-15 мл предварительно подогретого дипиодол удьтрафдуида, полученную суспензию охлаждают до 32-37°С и вводят в печеночную артерию под контролем рентгенотелевидения:

- высокие концентрации используемых в наборе препаратов;
- многокомпонентность набора.

Технической вадачей группы изобретений является упрощение известного способа, уменьшение доз вводимых лекарственных средств и снижение стоимости лечения.

Поставленная вадача достигается предлагаемым способом лечения влокачественных новообразований и комплексным препаратом, обладающим противоопухолевым действием, для осуществления данного способа.

Реаливация способа лечения.

В зависимости от характера и тяжести вабодевания больному на фоне инфузионно-детоксикационной терапии парентерально вводят комплексный препарат, содержащий АФП в количестве 0.07-0.15 мг, подиеновый антибиотик в количестве 4,2-7,0 мг и фармацевтически пригодный наполнитель один раз в сутки с интервалом в три дня, курсом 10 инфузионно-капельных вливаний.

Комплексный препарат, обладающий противоопухолевым действием, содержит следующие компоненты, в мг:

$$-0.07 - 0.15$$

полиеновый антибистик - 4,2 - 7,0

наполнитель -3.5 - 5.0

В качестве полиенового антибиотика используют преимущественно амфотерицин В или нистатин.

В качестве наполнителя преимущественно используют сахара, например, глюкову или синтетические полимеры, выбранные ив группы полисахаридов, например, полиглюкин, реополиглюкин,

декстран.

Комплексный препарат получают следующим образом: AØ∏ C чистотой не менее 98% растворяют в дистишлированной воде физрастворе в количестве 0,07-0,15 мг/мл, добавляют полиеновый антибиотик в количестве 4.2-7,0 мг/мл, вводят наполнитель в количестве 3,5-5,0 мг/мл, тщательно перемещивают и выдерживают смесь в течение 10-12 часов при 18-25°С. Далее раствор стериливуют фильтрацией, фасуют в ампулы или флаконы, вместимостью 1,2 или 3 мл и лиофильно высушивают. Массовое соотношение АФЛ наполнителю COCTABLISET полиеновому антибиотику И ĸ 1: (60-100): (50-70).

Комплексный препарат (условное наименование Редуцин) представляет собой порошок желтого цвета, растворимый в воде, физрастворе, растворе глюковы, и других растворителях (носителях), пригодных для внутривенного введения. Одна ампула с комплексным препаратом содержит: 0,07-0,15 мг АФП, 4,2-7,0 мг полиенового антибиотика и 3,5-5,0 мг соответствующего наполнителя. Для приготовления рабочего раствора содержимое ампулы растворяют в 2-3 мл стерильной воды и вводят в 200 мл флакон с носителем, пригодным для внутривенного введения.

Заявляемый способ ваключается в введении больному нового комплексного химиопрепарата, обладающего противоопухолевой активностью, состоящего из векторной, специфической к раковым клеткам, части (АФП) и неспецифической части, содержащей цитотоксическое средство. В качестве последнего используют принципиально новое каналообравующее и поверхностно-активное вещество (ПАВ), а именно полиеновый антибиотик, например амфотерицин В или нистатия, которые ранее как противоопухолевое средство не использовались. Мишенью для действия нового препа-

рата явдяются мембраны внутриклеточных субструктур. К таким субструктурам относятся митохондрии, лизосомы, эндоплавматические ретикулумы (ЭПР), ядра и др. При нарушении работы мембран субструктур невозможна нормальная работа клетки, обеспечиваемая в норме компартментализацией разных функций. В результате этого происходит самопереваривание опухолевых клеток потипу индуцированного апоптоза.

Известно использование АТП в качестве вектора для адресной доставки в раковую клетку цитотоксических препаратов (см. например Патент РФ № 2071351, кл. Аб1 К 38/17, опубл. 10.01.97). Во всех известных случаях АТП связан с цитотоксической частью препарата ковалентной химической связью, а в заявляемом комплексном препарате АТП с ПАВ образуют нековалентный комплекс, одновременно обеспечивающий стабильность макромолекулы в процессе транспорта и функциональную независимость в процессе цитотоксического действия полиенового антибиотика. Действие ваявляемого комплексного препарата основано на инициации фивиологической редукции раковых клеток по механизму, сходному с процессом апоптоза. Естественное саморазрушение клеток опухоли под действием препарата, как правило, не приводит к интоксикащим организма, эффект лечения проявляется быстро.

Существенными отличительными признаками ваявляемого способа по сравнению с прототипом, являются:

- больному парентерально и одновременно вводят комплексный препарат, содержащий АФП в количестве 0,07-0,15 мг, полиеновый антибиотик в количестве 4,2-7,0 мг и фармацевтически пригодный наполнитель курсом 10 введений (капельных инфузий) один раз в три дня, что повволяет упростить иввестный способ, снивить довы вводимых препаратов и уменьшить стоимость лечения.

Существенными отличительными признаками заявляемого комплексного препарата по сравнению с известным, являются:

- препарат дополнительно содержит поверхностно-активное вещество, а именно полиеновый антибиотик, преимущественно амфотерицин В или нистатин, в количестве 4,2-7,0 мг, что обеспечивает комплексу новый тип связи с векторной частью - нековалентную, и новый механизи взаимодействия с раковой клеткой на мембраны субструктур раковой клетки (мембраны лизосом, ЭПР, митохондрий, ядер), что, в свою очередь, повышает эффективность лечения и снижает побочные осложнения;

- препарат содержит компоненты в оптимальном, экспериментально подобранном количестве и соотношениях, а именно: АФП-0,07-0,15 мг, полиеновый антибистик - 4,2-7,0 мг, наполнитель - 3,5-5,0 мг, что повволяет повысить эффективность лечения и существенно снивить довы используемых активных компонентов.

В связи с тем, что в известных источниках информации анадогичного способа дечения влокачественных новообразований и комплексного препарата, обладающего противоопухолевым действием, не обнаружено, то можно сделать вывод о соответствии заявдяемой группы изобретений критериям "новивна" и "изобретательский уровень".

Предлагаемым способом было пролечено 8 больных IV клинической группы с онкологическими заболеваниями, прогрессирующими после традиционных видов лечения. Полный или частичный клинический эффект получен у 6 больных из 8 (75%). Сроки ремиссии от 6 мес. до 1,5 лет. В большинстве случаев для получения четкого клинического эффекта было достаточно одного курса лечения.

Изобретения иллюстрируются следующими примерами конкрет-

ного выполнения.

Пример 1.

Для приготовления комплексного препарата Редуцин в 1 литре дистиллированной воды растворяют при перемешивании 700 мг АФП, 42 г амфотерицина В и 50 г реополиглюкина, затем объем доводят до 10 литров. Полученную смесь инкубируют в течении 10-12 часов при комнатной температуре, а ватем подвергают стерилизующей фильтрации через мембранный фильтр, фасуют в 10000 ампул или флаконов по 1 мл (равовая доза) и лиофильно высушивают в асептических условиях. Одна ампула (флакон) содержит 0,07 мг АФП, 4,2 мг амфотерицина В и 5,0 мг реополиглюкина.

Пример 2. Комплексный препарат Редуции получают аналогично примеру 1, ва исключением того, что в водный раствор добавляют 1 г АФП, 50 г амфотерицина В и 40 г полиглюкина. В результате получают препарат, содержащий в одной дове:0,1 мг АФП, 5,0 мг амфотерицина В и 4,0 мг полиглюкина.

Пример 3. Комплексный препарат получают аналогично примеру 1, аа исключением того, что в водный раствор добавляют 1.5 г АФП, 70 г амфотерицина В и 30 г декстрана (м.вес 100 кДА, Serva). В результате получают препарат, содержащий в разовой дове: 0,15 мг АФП, 7,0 мг амфотерицина В и 3,0 мг декстрана.

Пример 4. Комплексный препарат получают аналогично примеру 1, аа исключением того, что в водный раствор добавляют 750 мг АФП, 60 г нистатина и 50 г глюкови. В результате получают препарат, содержащий в разовой дове: 0,075 мг АФП, 6,0 мг нистатина и 5,0 мг глюковы.

Пример 5.

Вольная Л., 54 года, история болевни N 587, поступила в клинику 02.04.99 г. с диагновом: центральный рак правого лег-

кого IV ст. (рецидив, прогрессирующее течение), рак левой модочной жедевы 2 ст. (ремиссия). Вольная предъявляет жалобы на слабость, одышку, изнуряющий кашель.

Данные обследования. Рентгенограмма органов грудной клетки: в легких с двух сторон множественные полиморфные тени метаставов размером от 0.5 до 2.5 см средней интенсивности с неровными контурами. Тень средостения смещена вправо и расширена. Правое легочное поле уменьшено в объеме, ниже 4 ребра интенсивное ватемнение ва счет жидкости в плевральной полости.

Проведен курс полихимиотерапии по схеме САГ. Циклофосфан по 1 г внутривенно в 1 и 8 дни, 5-фторурацил по 500 мг внутривенно в 1 и 8 дни, адриабластин по 40 мг внутривенно на 2 и 9 дни лечения. Лечение сопровождалось высокой токсичностью без выраженного клинического эффекта.

Далее проведи лечение больной заявляемым способом: инфувионно вводили комплексный препарат Редуция, содержащий 0,07
мг АМІ, 4,5 мг амфотерицина В, 5,0 мг глокозы, один раз в три
дня, курсом 10 инъекций. Состояние больной улучшилось и стало
соответствовать удовлетворительному через неделю после завершения курса лечения. По данным рентгенологического обследования органов грудной клетки зарегистрированы благоприятные изменения в виде уменьшения числа метаставов в легких и ослабления интенсивности теней диссеминации. Кидкость в плевральной
полости не определялась. Уменьшилась одышка при подъеме вверх
и полностью исчез кашель. При лечении Редуцином наблюдались
повышение температуры и овноб, которые купировались стандартньми препаратами.

Пример 6.

Вольной М., 62 года, история болевни № 600, поступил в

кдинику с диагновом: центральный рак правого легкого IV ст. (аденокарцинома); распространенные метаставы головы, правой гемисферы головного мозга, шем, грудной клетки; правосторонний карциноматовный плеврит; хронический деформирующий бронхит; эмфизема легких; сахарный диабет 2-го типа; ИБС; стенокардия напряжения; вторичный имогнодефицит; истощение; состояние после курсов полихимиотерапии.

Лечебная программа включала курс полихимиотерапии по схеме САМГ. Вольному вводили циклофосфан 1 гр. в 1 и 8 дни, адриамицин в 1 и 8 дни, метотрексат 50 мг в 1 и 8 дни, 5-фторурацил на 2 и 9 дни. Лечение сопровождалось эндотоксиковом и резким ухудшением состояния больного. Положительных эффектов не отмечено.

В связи с тяжелым состоянием больного, последнему назначены внутривенные инфузии заявляемого комплексного препарата Редуцин, содержащего в разовой дозе: 0,075 мг АФП, 5,0 мг нистатина и 5,0 мг реополиглюкина, курсом 10 введений один раз в три дня.

Через 6 суток после начала лечения заявляемым способом отмечено уменьшение размеров подкожных метастазов. К концу дечебного курса достигнуто быстрое удучшение по основному заболеванию, что проявилось в двукратном уменьшении размеров всех
поверхностно расположенных метастатических узлов, исчевновении
болей в нижней челюсти, уменьшении темпа экссудации в правой
плевральной полости. Трижды выполненная правосторонняя плевральная пункция подтвердила уменьшение объема экссудата: до
лечения объем экссудата составил 600 мл, через неделю после
лечения— 350 мл, через 3 недели—20 мл. Удучшение функции центральной нераной системы проявилось в восстановлении полноцен-

ного гдотания, в восстановлении хватательной функции девой кисти, что клинически соответствует редукции метастаза в правой гемисфере головного мовга.

Использование заявляемого способа дечения влокачественных новообразований и комплексного препарата, обладающего противоопуходевым действием, позволют по сравнению с известными способом лечения и набором для его осуществления:

- упростить способ лечения ав счет одномоментного парентерального введения комплексного препарата, содержащего АФП и цитотоксическое ПАВ в оптимальном соотношении;
- снивить довы испольвуемых компонентов: AФП в 13-140 раз, цитотоксического компонента в 3-14 рав;
- повысить эффективность лечения за счет высокой специфичности препарата по отношению к растущим раковым клеткам и оптимального состава комплексного препарата, имеющего длительный срок хранения (два года);
- снизить стоимость лечения за счет малокомпонентности заявляемого комплексного препарата и низких дов используемых химиопрепаратов.

Таким образом, в ваявляемом способе лечения элокачественных новообразований реализуется два биологических механизма. Первый из них заключается в адресной доставке цитотоксического средства с помощью АФП к опухолевым клеткам. Второй заключается в направленной деструкции опухолевых клеток из-за разрушения внутриклеточных структур, в частности, ЭПР и лизосом. При этом может происходить самопереваривание опухолевых клеток за счет содержащихся в лизосомах ферментов гидролиза по типу адресно индуцированного апоптова. Направленная редукция гораздо меньше затрагивает клетки кроветворной, иммунной и других пос-

тоянно растуших систем, часто страдающих от применения стандартной противоопуходевой химиотерации. Заявляемый комплексный препарат Редуции отличается повышенной эффективностью противоопуходевого действия, мадокомпонентностью, простотой подучения, длительностью храневия.

Формула изобретения

- 1. Способ дечения влокачественных новообразований, включающий введение альфа-фетопротеина, отличающийся тем, что альфа-фетопротеин введят в составе комплексного препарата, дополнительно содержащего полиеновый антибиотик и наполнитель при соотношении 1: (60-100):(50-70), при этом препарат вводят парентерально, курсом 10 введений один раз в три дня.
- 2. Комплексный препарат, обладающий противоопухолевым действием, включающий альфа-фетопротеин, цитотоксическое средство и наполнитель, отличающийся тем, что в качестве цитотоксического средства он содержит полиеновый антибиотик, а в качестве наполнителя полисакарид или сахар при следующем количественном соотношении компонентов, в мг:

альфа-фетопротенн - 0,07 - 0,15 полиеновый антибиотик - 4,2 - 7,0 наполнитель - 3,5 - 5,0

- 3. Комплексный препарат по п.2, отличающийся тем, что в качестве полиенового антибнотика он содержит амфотерицин В или нистатин.
- 4. Комплексный препарат по п.2, отличающийся тем, что в качестве наполнителя он содержит полисакарид, выбракный из группы реополиглюкин, полиглюкин, деистран или сахар, преимущественно глюкову.

дизтинке

Bous

B.H. Tiak



PEGEPAT

Использование: медицина, конкретнее онкология

Техническая вадача: упрощение иввестного способа, уменьшение доз вводимых лекарственных средств и снижение стоимости лечения.

Сущность изобретения:

В зависимости от характера и тяжести заболевания больному на фоне инфузионно-детоксикационной терации парентерально вводят комплексный препарат, содержащий АФП в количестве 0.07-0.15 мг, полиеновый антибиотик, преимущественно амфотерицин В или нистатин в количестве 4.2-7.0 мг и наполнитель, один рав в сутки с интервалом в три дня, курсом 10 инфузионно-капельных вливаний.

Комплексный препарат, обладающий противоопухолевым действием, содержит следующие компоненты, в мг:

полиеновый антибиотик - 4.2 - 7.0

наполнитель - 3.5 - 5.0

В качестве наполнителя преимущественно используют полисахарид из группы реополиглюкин, полиглюкин, или сахар, например глюкозу.

Положительный эффект: Упрощение способа, уменьшение доз вводимых лекарственных средств и снижение стоимости лечения. Комплексный препарат отличается повышенной эффективностью противоопухолевого действия, малокомпонентностью, простотой получения и длительным сроком хранения.

2 в.п.ф-лы, 6 прим.

Референт Кучумова Л.Я.